

J. Clin. Chem. Clin. Biochem.  
Vol. 14, 1976, pp. 119–128

## Die Lymphe als Verteilungsraum für Zellenzyme

### Verteilung und Transport von Zellenzymen im extrazellulären Raum, II. Mitteilung

Von R. Friedel<sup>1)</sup>, R. Bode, I. Trautschold und H. Mattenheimer

*Institut für Klinische Biochemie der Medizinischen Hochschule Hannover und Departments of Biochemistry and Medicine, Rush-Presbyterian-St. Lukes Medical Center, Chicago, Illinois, USA*

(Eingegangen am 9. April/17. Dezember 1975)

**Zusammenfassung:** In der Ductus-thoracicus-Lymphe des Hundes und in der Darmlymphe der Ratte wurden die Aktivitätsmuster von Zellenzymen bestimmt und mit den Aktivitäten im Blutserum verglichen. Aus den Ergebnissen wird gefolgert, daß Zellenzyme unter physiologischen Bedingungen nach ihrem Austritt oder ihrer Freisetzung beim Zellabbau zuerst in das Interstitium gelangen und dann auf dem Lymphwege in den Intravasalraum transportiert werden. Nur Enzyme mit niedrigem Molekulargewicht können auch direkt über die Kapillarmembran in den Intravasalraum eintreten. Es besteht eine enge Beziehung zwischen dem Molekulargewicht von Enzymen und ihren Plasma/Lymph-Quotienten.

Bei der Ratte wurden zusätzlich die Enzymmuster von Mesenterial-Lymphknoten sowie Mucosa und Muscularis des Duodeni und des Ileums bestimmt. In keinem Falle wurde ein direkter Zusammenhang zwischen Gewebs-Mustern und dem Muster in der Darmlymphe gefunden.

Es wird diskutiert, welche Bedeutung die Lymphe für die Enzymdiagnostik unter physiologischen und pathologischen Bedingungen hat. Ein empfindlicher Nachweis von Organschäden mit Hilfe der Enzymdiagnostik setzt voraus, daß das betreffende Organ eine große Kapillarpermeabilität aufweist und/oder der Abstrom von Lymphe durch das Krankheitsgeschehen nicht behindert ist.

### *Cell enzymes in lymph. Distribution and transport of cell enzymes within the extracellular space, II*

**Summary:** Enzyme patterns were measured in the lymph of the thoracic duct of the dog and in the intestinal lymph of the rat. Those patterns were compared to the corresponding activities in blood plasma. From the results it is concluded that under physiological conditions cell enzymes are released into the interstitial space and from there are transported via the lymph into the intravascular space. Only enzymes with a low molecular weight such as myokinase are able to penetrate the capillary membrane, thereby reaching the plasma without being transported exclusively by the lymph. There is a close relationship between the molecular weight of enzymes and their plasma/lymph ratios.

In the rat the enzyme patterns in mesenteric lymph nodes and in intestinal mucosa and muscularis (duodenum as well as ileum) were also determined. No direct correlation between those intracellular patterns and the enzyme patterns in the intestinal lymph could be established.

The significance of lymph and lymph flow for clinical enzymology is discussed with respect to physiological and pathological conditions. High sensitivity of diagnosis by means of enzyme measurements in plasma can be achieved only if the capillary permeability in the injured organ is high and/or the lymph flow from the organ is not restricted by the injury.

<sup>1)</sup> Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft

## Einleitung und Fragestellung

Die klinische Enzymologie muß bei dem Versuch, eine quantitative Diagnostik zu betreiben, den Organismus schematisch in zwei Kompartimente einteilen: Den intrazellulären und den intravasalen Raum; das Interstitium als Bindeglied zwischen beiden ist in der Regel direkten Untersuchungen nicht zugänglich. In der diagnostischen Praxis hat sich diese Vereinfachung bewährt, sie setzt jedoch zugleich dem Bestreben, die Diagnostik empfindlicher zu gestalten und ihr neue Gebiete zu erschließen, enge Grenzen. Die weitere Aufklärung pathophysiologischer Grundlagen der Enzymdiagnostik verlangt eine eindeutige Charakterisierung gerade der Prozesse, die komplett oder teilweise innerhalb des Interstitiums bzw. an seinen Grenzflächen ablaufen, wie Austritt (evtl. verbunden mit Aktivitätsänderung), Transport und Elimination von Zellenzymen. In der vorausgegangenen Mitteilung (1) haben wir versucht aufzuzeigen, daß die Lymphe als Sammelbecken interstitieller Flüssigkeiten auch unter physiologischen Bedingungen durch hämodynamisch bedingte Änderungen ihrer Flußrate und damit ihrer Transportleistung für Makromoleküle die Höhe von Enzymaktivitäten im Blutplasma beeinflussen muß. Wir haben diskutiert, daß die Größe eines derartigen Einflusses abhängig sein wird von dem Plasma/Lymph-Quotienten des betreffenden Enzymes. Diese vorerst hypothetische Betrachtung soll nun durch tierexperimentelle Befunde zur Enzymologie der Lymphe ergänzt werden.

Ziel der hier vorgelegten Untersuchungen war es, für einige diagnostisch wichtige Enzyme die physiologischen Plasma/Lymph-Quotienten bei Hund und Ratte zu ermitteln. Es sollte versucht werden, aus derartigen Daten Rückschlüsse auf die Herkunft der in der Lymphe enthaltenen Enzymaktivitäten zu erhalten.

Beim Hund wurde die Lymphe des ductus thoracicus untersucht, da ihre Zusammensetzung als repräsentativ für den interstitiellen Raum als Gesamtheit angesehen werden kann und aus den Daten abzuschätzen sein könnte, welchen Beitrag die Lymphe beim kontinuierlichen Einstrom von Enzymaktivitäten in den Intravasalraum für die Plasma-Aktivitäten leistet. Bei der Ratte wurde Lymphe des truncus visceralis untersucht, einerseits aus methodischen Gründen, andererseits, weil ein relativ eng umgrenztes Organgebiet als Ursprung für diese Lymphe in Frage kommt, was den Vergleich zwischen interstitiellen und intrazellulären Enzymaktivitäten erleichtern sollte.

## Methodik

### Gewinnung von Lymphe und Blutserum beim Hund

Als Versuchstiere dienten Bastarde beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 10–22 kg. In Pentobarbital-Narkose und bei Spontanatmung wurde die Einmündung des ductus thoracicus

in die V. brachiocephalica sin. freigelegt, der d. thoracicus mit einem Polyäthylenkatheter von 2–3 mm Durchmesser nach distal kanuliert. Die Lymphe wurde unter Kühlung in Plastikgefäßen gesammelt. Für diese Untersuchungen wurden nur Proben der ersten Sammelperiode von 20–30 min Dauer verwendet; unmittelbar nach Abschluß der Sammelperiode wurden die Proben für 15 min mit  $8000 \times g$  bei  $4^\circ\text{C}$  zentrifugiert. Der klare oder leicht opaleszierende Überstand gelangte zur Analyse. In der Mitte der Sammelperiode wurde eine Blutprobe über einen in der rechten V. jugularis liegenden Katheter entnommen, ohne Zusatz von Antikoagulantien 2 min mit  $12\,000 \times g$  bei Raumtemperatur sofort zentrifugiert und das überstehende Nativplasma separiert. Nach erfolgter Nachgerinnung wurde das Fibringerinnsel ausgedrückt und entfernt, das so erhaltene Serum zur Analyse verwendet. Durch diesen Aufarbeitungsgang kann ein Einfluß der Gerinnung auf Enzymaktivitäten im Serum (2) sicher vermieden werden.

### Gewinnung von Lymphe und Blutserum bei der Ratte

Es wurden männliche Tiere vom Stamm HAN:WISTAR mit einem Gewicht von 180–250 g verwendet. Die Tierhaltung war konventionell: Raumtemperatur  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , relative Luftfeuchtigkeit  $50 \pm 5\%$ , Licht von 07.00 bis 19.00 Uhr. Die Tiere hatten bis zu Versuchsbeginn Altramin R 1320 und Trinkwasser ad libitum erhalten. In Pentobarbital-Narkose wurde die Bauchhöhle durch einen Mittelschnitt eröffnet, der die A. mesenterica sup. begleitende Hauptlymphgang des Darmes freigelegt, nach cranial unterbunden und mit einem auf etwa 0,5 mm Durchmesser ausgezogenen Polyäthylenkatheter kanuliert. Die Lymphe wurde in Plastik-Gefäßen gesammelt, die Sammelperioden betrugen 20–30 min; für diese Untersuchungen wurden nur Proben der ersten Periode verwendet. Sie wurden sofort für 2 min mit  $12\,000 \times g$  bei Raumtemperatur zentrifugiert, vom Sediment und, soweit wie möglich, vom überstehenden Fett getrennt. Blut wurde durch einen in die rechte V. jugularis eingebundenen Katheter entnommen und wie oben beschrieben weiterverarbeitet.

### Gewebsaufschluß

Ratten wurden im Ätherrausch je etwa 2 cm lange Abschnitte des Duodenums und des Ileums entnommen, das Lumen eröffnet und kurz mit 0,15 mol/l NaCl-Lösung gespült. Die Mucosa wurde abgeschabt und mit Krebs-Ringer-Hydrogencarbonat-Puffer aufgenommen. Die Muscularis wurde erneut kurz gespült, grob mit der Schere zerkleinert und ebenfalls in Krebs-Ringer-Hydrogencarbonat-Puffer aufgenommen. Mesenterial-Lymphknoten wurden freipräpariert, zerkleinert und in Krebs-Ringer-Hydrogencarbonat-Puffer aufgenommen. Die Gewebe wurden mit einem Ultra-Turrax unter Eiskühlung  $3 \times 30$  s homogenisiert, die Homogenate für 6 min mit  $12\,000 \times g$  bei Raumtemperatur zentrifugiert. Die klaren Überstände wurden sofort zur Analyse verwendet.

### Meßmethoden

Die Proteinkonzentration im Blutserum und in der Lymphe wurden mit Hilfe der Biuret-Reaktion bestimmt. Die Aktivitäten folgender Enzyme wurden gemessen:

Iditoldehydrogenase (EC 1.1.1.14)  
Lactatdehydrogenase (EC 1.1.1.27)  
Malatdehydrogenase (EC 1.1.1.37)  
Glutamatdehydrogenase (EC 1.4.1.3)  
 $\gamma$ -Glutamyltransferase (EC 2.3.2.2) nur beim Hund,  
Aspartataminotransferase (EC 2.6.1.1)  
Alaninaminotransferase (EC 2.6.1.2)  
Pyruvatkinase (EC 2.7.1.40) nur bei der Ratte,  
Creatinkinase (EC 2.7.3.2)  
Adenylatkinase (EC 2.7.4.3) nur bei der Ratte,  
Alkalische Phosphatase (EC 3.1.3.1) nur bei der Ratte,  
Leucinaminopeptidase (EC 3.4.11.1)  
Aldolase (EC 4.1.2.13).

### Testansätze (Endkonzentrationen):

Für Lactatdehydrogenase, Malatdehydrogenase, Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase,  $\gamma$ -Glutamyltransferase und Creatinkinase siehe die vorangegangene Mitteilung (1).

**Iditoldehydrogenase**

Triäthanolamin-Puffer, pH 7,4, 170 mmol/l; NADH 0,20 mmol/l; Fructose 110 mmol/l.

**Glutamatdehydrogenase**

Triäthanolamin-Puffer, pH 7,5, 50 mmol/l; EDTA 3 mmol/l; NADH 0,23 mmol/l; Ammoniumacetat 65 mmol/l; 2-Oxoglutarat 10,5 mmol/l;

**Pyruvatkinase**

Triäthanolamin-Puffer, pH 7,5, 110 mmol/l; K<sup>+</sup> 85 mmol/l; Mg<sup>++</sup> 15 mmol/l; EDTA 1 mmol/l; NADH 0,19 mmol/l; Phosphoenolpyruvat 0,17 mmol/l; Dithioerythrit 0,2 mmol/l; ADP 1,3 mmol/l; Lactatdehydrogenase 5 kU/l.

**Adenylatkinase**

Triäthanolamin-Puffer, pH 7,6, 70 mmol/l; Mg<sup>++</sup> 0,7 mmol/l; K<sup>+</sup> 120 mmol/l; NADH 0,54 mmol/l; Phosphoenolpyruvat 0,4 mmol/l; AMP 1,3 mmol/l; ATP 1,1 mmol/l; Lactatdehydrogenase 22 kU/l; Pyruvatkinase 8 kU/l.

**Alkalische Phosphatase**

Diäthanolamin-Puffer, pH 9,8, 100 mmol/l; *p*-Nitrophenylphosphat 10 mmol/l; Mg<sup>++</sup> 0,5 mmol/l.

**Leucinaminopeptidase**

Phosphatpuffer, pH 7,2, 90 mmol/l; *L*-Leucin-*p*-nitroanilid 0,8 mmol/l.

**Aldolase**

Collidin-Puffer, pH 7,4, 50 mmol/l; Monojodacetat 0,27 mmol/l; Fructose-1,6-bisphosphat 2,7 mmol/l; NADH 0,36 mmol/l; Glycerin-3-phosphat-Dehydrogenase 0,3 kU/l; Triosephosphat-Isomerase 2,2 kU/l; Lactatdehydrogenase 1 kU/l.

Bei den Untersuchungen am Hund wurde die Creatinkinase mit folgendem Testansatz bestimmt:

**Creatinkinase**

Glycin-Puffer, pH 9,0, 0,4 mol/l; NADH 0,25 mmol/l; ATP 4 mmol/l; Mg<sup>++</sup> 4 mmol/l; Phosphoenolpyruvat 0,4 mmol/l; Dithioerythrit 1,2 mmol/l; Creatin 32 mmol/l; Lactatdehydrogenase 10 kU/l; Pyruvatkinase 5 kU/l.

Bei den Untersuchungen an der Ratte wurden Glutamatdehydrogenase, Aspartatdehydrogenase und Alaninaminotransferase mit Testansätzen nach sogenannten optimierten Methoden bestimmt:

**Glutamatdehydrogenase**

Triäthanolamin-Puffer, pH 7,5, 35 mmol/l; EDTA 3,5 mmol/l; Ammoniumacetat 100 mmol/l; NADH 0,28 mmol/l; ADP 1,4 mmol/l; 2-Oxoglutarat 6,7 mmol/l.

**Aspartataminotransferase**

Phosphat-Puffer, pH 7,4, 80 mmol/l; *L*-Aspartat 200 mmol/l; NADH 0,18 mmol/l; 2-Oxoglutarat 12 mmol/l; Lactatdehydrogenase 1,2 kU/l; Malatdehydrogenase 0,6 kU/l.

**Alaninaminotransferase**

Phosphatpuffer, pH 7,4, 80 mmol/l; *L*-Alanin 800 mmol/l; NADH 0,18 mmol/l; 2-Oxoglutarat 18 mmol/l; Lactatdehydrogenase 1,2 kU/l.

Für Serum-, Lymph- und Gewebeproben wurden identische Testansätze verwendet, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Die Bestimmungen erfolgten im optischen Test bei 366 nm, bzw. für  $\gamma$ -Glutamyltransferase, Leucinaminopeptidase und Alkalische Phosphatase kolorimetrisch bei 405 nm; es wurde mit Mikrolitermethoden (3) gearbeitet. Die Messungen erfolgten bei 25°C (Aldolase: 37°C) in teilmechanisierten Meßplätzen; die Aktivitäten wurden als U/l bzw. U/g Feuchtgewicht berechnet.

**Ergebnisse****Ductus-thoracicus-Lymphe des Hundes**

In der Tabelle 1 sind die arithmetischen Mittel der im Serum und in der Lymphe gefundenen Enzymaktivitäten sowie der Proteinkonzentrationen zusammengefaßt. Die Serum/Lymph-Quotienten wurden aus den Einzelwerten berechnet und dann gemittelt. Bei der statistischen Prüfung (t-Test) der Serum/Lymph-Quotienten auf ihren Unterschied gegenüber einem theoretischen Quotienten von 1 und gegenüber demjenigen von Plasmaproteinen (1,37) wurde eine Normalverteilung vorausgesetzt. Im Mittel von 12 Versuchen wurde der Lymphfluß zu  $35 \pm 5 \mu\text{l/kg} \times \text{min}$  ( $\bar{x} \pm s_x$ ) bestimmt. Signifikant höhere Serum- als Lymph-Aktivitäten wurden für Lactatdehydrogenase, Alaninaminotransferase und Leucinaminopeptidase gefunden; für Iditoldehydrogenase, Aspartataminotransferase und Creatinkinase wurden höhere Aktivitäten in der Lymphe als im Serum bestimmt. Die Serum/Lymph-Quotienten lagen zwischen 0,27 (Iditoldehydrogenase) und 2,20 (Lactatdehydrogenase) bei einem Quotienten für Plasmaproteine von 1,37.

**Darmlymphe der Ratte**

Die gemittelten Aktivitäten von Serum und Lymphe sowie die gemittelten Serum/Lymph-Quotienten sind in der Tabelle 2 zusammengestellt, gleichzeitig die Ergebnisse der statistischen Prüfung. Signifikant höhere Aktivitäten im Serum als in der Lymphe wurden für Iditoldehydrogenase, Glutamatdehydrogenase, Alaninaminotransferase und Leucinaminopeptidase gefunden, während Lactatdehydrogenase, Malatdehydrogenase, Creatinkinase, Adenylatkinase und Alkalische Phosphatase in der Lymphe signifikant höher lagen als im Serum. Die Serum/Lymph-Quotienten lagen zwischen 0,36 (Creatinkinase) und 3,85 (Leucinaminopeptidase), bei einem Quotienten für Plasmaproteine von 1,79. Im Mittel von 21 Versuchen betrug der Lymphfluß  $12,8 \pm 1,3 \mu\text{l/min}$  ( $\bar{x} \pm s_x$ ) (das Gewicht der Tiere lag zwischen 180 und 250 g).

Auf die Bestimmung der  $\gamma$ -Glutamyltransferase wurde bei der Ratte verzichtet, da eine Aktivität im Serum kaum nachweisbar ist. Ein Vergleich der Absolutwerte von Hund und Ratte ist für einige Enzyme nicht zulässig, da mit unterschiedlichen Testansätzen gearbeitet wurde (siehe Methodik).

**Enzymmuster in Dünndarmabschnitten und Mesenteriallymphknoten der Ratte**

In der Abbildung 1 sind die Enzymmuster der untersuchten Gewebe im logarithmischen Maßstab dargestellt, es handelt sich um Mittelwerte aus jeweils 8–12 Gewebeproben. Zusätzlich wurden in die Abbildung die Muster von Serum und Lymphe aufgenommen. Auf die Einzeichnung von Streubereichen wurde verzichtet,

Tab. 1. Vergleich von Enzymaktivitäten (U/l) und Proteinkonzentrationen (g/l) im Serum und in der Ductus-thoracicus-Lymphe des Hundes bei simultaner Entnahme. Statistische Prüfung der Serum/Lymph-Quotienten gegen Quotient = 1 und gegen Quotient = 1,37 (Protein); n.s.: nicht signifikant

		Serum	Lymphe	$\frac{\text{Serum}}{\text{Lymphe}}$	$\frac{\text{Serum}}{\text{Lymphe}} \neq 1$	$\frac{\text{Serum}}{\text{Lymphe}} \neq 1,37$
					2P	2P
Iditoldehydrogenase	$\bar{x}$	1,2	3,4	0,27		
n = 7	$s_{\bar{x}}$	0,5	0,7	0,10	< 0,001	< 0,001
Lactatdehydrogenase	$\bar{x}$	56,7	33,2	2,20		
n = 19	$s_{\bar{x}}$	7,3	5,9	0,35	< 0,005	n.s.
Malatdehydrogenase	$\bar{x}$	65,1	96,3	0,82		
n = 19	$s_{\bar{x}}$	8,4	15,6	0,11	n.s.	< 0,05
Glutamatdehydrogenase	$\bar{x}$	1,9	2,3	1,02		
n = 9	$s_{\bar{x}}$	0,8	0,9	0,26	n.s.	n.s.
Aspartataminotransferase	$\bar{x}$	11,5	18,6	0,64		
n = 16	$s_{\bar{x}}$	1,7	2,8	0,04	< 0,001	< 0,001
Alaninaminotransferase	$\bar{x}$	12,9	10,3	1,24		
n = 12	$s_{\bar{x}}$	2,1	1,3	0,07	< 0,005	n.s.
$\gamma$ -Glutamyltransferase	$\bar{x}$	1,9	1,5	1,37		
n = 12	$s_{\bar{x}}$	0,2	0,5	0,21	n.s.	n.s.
Creatinkinase	$\bar{x}$	5,5	10,2	0,62		
n = 4	$s_{\bar{x}}$	1,2	3,2	0,09	< 0,005	< 0,001
Leucinaminopeptidase	$\bar{x}$	11,8	9,3	1,29		
n = 9	$s_{\bar{x}}$	0,8	0,7	0,14	< 0,05	n.s.
Aldolase	$\bar{x}$	6,3	5,2	1,26		
n = 4	$s_{\bar{x}}$	1,5	1,3	0,13	n.s.	n.s.
Protein	$\bar{x}$	59,3	43,6	1,37		
n = 6	$s_{\bar{x}}$	2,8	2,5	0,07	< 0,001	—

Tab. 2. Vergleich der Enzymaktivitäten (U/l) und Proteinkonzentrationen (g/l) im Serum und in der Darmlymphe der Ratte. Statistische Prüfung der Serum/Lymph-Quotienten gegen Quotient = 1 und gegen Quotient = 1,79 (Protein); n.s.: nicht signifikant

		Serum	Lymphe	$\frac{\text{Serum}}{\text{Lymphe}}$	$\frac{\text{Serum}}{\text{Lymphe}} \neq 1$	$\frac{\text{Serum}}{\text{Lymphe}} \neq 1,79$
					2P	2P
Iditoldehydrogenase	$\bar{x}$	10,5	4,4	3,22		
n = 7	$s_{\bar{x}}$	2,0	0,91	1,24	< 0,05	n.s.
Lactatdehydrogenase	$\bar{x}$	99,4	163,0	0,76		
n = 23	$s_{\bar{x}}$	5,9	17,7	0,08	< 0,01	< 0,001
Malatdehydrogenase	$\bar{x}$	62,4	168,0	0,51		
n = 34	$s_{\bar{x}}$	5,0	18,5	0,06	< 0,001	< 0,001
Glutamatdehydrogenase	$\bar{x}$	10,1	5,6	1,86		
n = 13	$s_{\bar{x}}$	1,29	0,53	0,19	< 0,001	n.s.
Aspartataminotransferase	$\bar{x}$	50,5	61,3	0,92		
n = 13	$s_{\bar{x}}$	2,8	7,5	0,07	n.s.	< 0,001
Alaninaminotransferase	$\bar{x}$	42,0	34,4	1,25		
n = 16	$s_{\bar{x}}$	3,5	2,6	0,08	< 0,005	< 0,005
Pyruvatkinase	$\bar{x}$	160,0	127,0	1,78		
n = 8	$s_{\bar{x}}$	13,4	24,9	0,54	n.s.	n.s.
Creatinkinase	$\bar{x}$	90,0	312,0	0,36		
n = 16	$s_{\bar{x}}$	8,3	44,2	0,06	< 0,001	< 0,001
Adenylatkinase	$\bar{x}$	62,0	124,7	0,55		
n = 21	$s_{\bar{x}}$	5,2	13,5	0,05	< 0,001	< 0,001
Alkalische Phosphatase	$\bar{x}$	106,0	147,0	0,76		
n = 11	$s_{\bar{x}}$	6,8	15,0	0,06	< 0,005	< 0,001
Leucinaminopeptidase	$\bar{x}$	7,2	2,4	3,85		
n = 9	$s_{\bar{x}}$	0,34	0,31	0,85	< 0,005	n.s.
Aldolase	$\bar{x}$	7,4	7,4	1,06		
n = 13	$s_{\bar{x}}$	0,65	0,50	0,12	n.s.	< 0,005
Protein	$\bar{x}$	65,7	38,1	1,79		
n = 7	$s_{\bar{x}}$	2,03	3,59	0,13	< 0,001	—

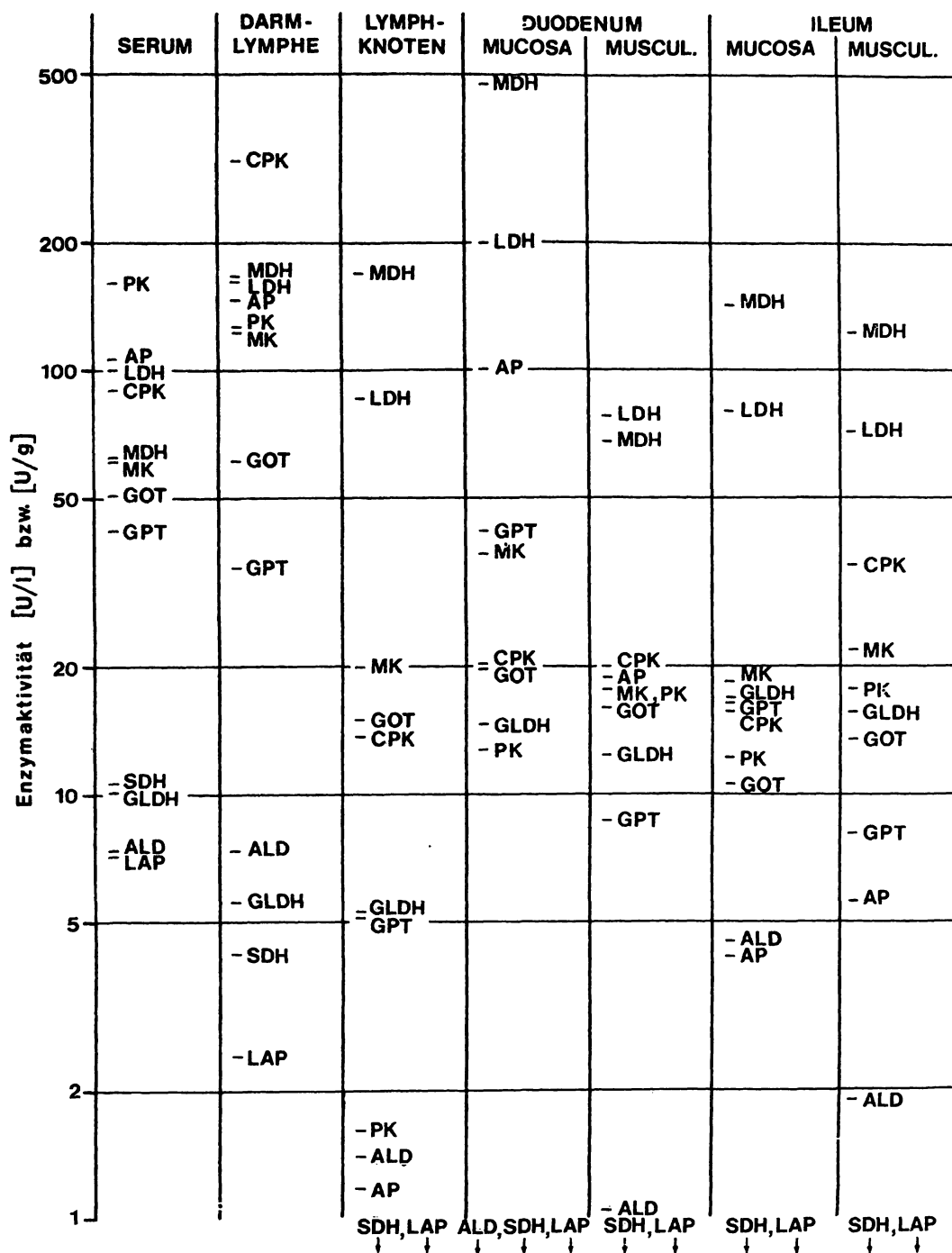


Abb. 1. Enzymmuster in Blutserum, Darmlymphe, Mesenterial-Lymphknoten und zwei Darmabschnitten der Ratte.

Zeichenerklärung: SDH = Iditoldehydrogenase, LDH = Lactatdehydrogenase, MDH = Malatdehydrogenase, GLDH = Glutamatdehydrogenase, GOT = Aspartataminotransferase, GPT = Alaninaminotransferase, PK = Pyruvatkinase, CPK = Creatinkinase, MK = Adenylatkinase, AP = Alkalische Phosphatase, LAP = Leucinaminopeptidase, ALD = Aldolase.

da diese Untersuchungen dem Vergleich von Mustern und nicht der Aufstellung von Normbereichen dienen sollten.

Große Ähnlichkeiten fanden sich in den Aktivitätsmustern der Muscularis beider Darmabschnitte, dagegen wurden für die Mucosa zwischen Duodenum und Ileum erhebliche Unterschiede gefunden; zusätzlich fällt auf, daß die Aktivitäten in der Mucosa des Duodenums

generell höher liegen als in der Mucosa des Ileums. Deutliche Unterschiede zu den vier vorgenannten Geweben weist das Enzymmuster von Lymphknoten auf. Besonders Alkalische Phosphatase und Pyruvatkinase wurden mit sehr viel niedrigeren Aktivitäten gefunden, während Lactatdehydrogenase, Malatdehydrogenase, Aspartataminotransferase, Adenylatkinase und Creatinkinase im gleichen Aktivitätsbereich lagen.

## Diskussion

### Herkunft der Enzymaktivitäten in der Lymphe

Obwohl das Interstitium einen etwa dreifach größeren Raum einnimmt als das Blutplasma, obwohl der Gesamtprotein-Gehalt des Interstitiums etwa ebenso groß ist wie der des Plasmarums und obwohl täglich zwischen 50 und 100% der Plasmaproteine mit dem Interstitium ausgetauscht werden, ist über die Enzymologie des Interstitiums bzw. der Lymphe relativ wenig bekannt (Literaturübersicht bis 1969/70 bei l.c. (4), (5)). Erst in neuerer Zeit beschäftigen sich einige Autoren eingehend mit der Frage, ob unter pathologischen Bedingungen die Lymphe als Transportweg für die in das Interstitium ausgetretenen Zellenzyme dient oder ob diese direkt ins Blut gelangen (6–13). Diese tierexperimentellen Arbeiten, die gezielt auf spezielle pathophysiologische Probleme (Herzinfarkt, Schockniere, Hauttransplantation, Verbrennung) ausgerichtet sind, geben zwar teilweise innerhalb von Kontrollen Anhaltspunkte für die physiologische Verteilung einiger Enzyme zwischen Intra- und Extravasalraum, die hier interessierende Frage des physiologischen Transportes von Zellenzymen im extrazellulären Raum wird jedoch nicht berührt. Bemerkenswert ist, daß alle Autoren einheitlich zu dem Schluß kommen, unter pathologischen Bedingungen ausgetretene Enzyme gelangten sowohl direkt als auch auf dem Umweg über die Lymphe in den Intravasalraum. Es muß jedoch dahingestellt bleiben, ob diese Befunde ohne weiteres auf physiologische Verhältnisse übertragen werden können, da sich bei den extremen experimentellen Schädigungen erhebliche Aktivitätsgradienten zwischen Interstitium und Intravasalraum aufbauen müssen, zumal wenn rein mechanisch oder durch Unterbrechung der arteriellen Zufuhr der Abstrom interstitieller Flüssigkeit über die Lymphe komplett unterbunden oder stark vermindert war. Unter solchen Bedingungen muß sogar gefordert werden, daß die ausgetretenen Enzymaktivitäten, einem Konzentrationsgefälle folgend, direkt über die Kapillarmembran in den Intravasalraum gelangen.

Die von *Werner* (14) berichteten Daten über die Zusammensetzung der menschlichen Lymphe aus dem ductus thoracicus wären für die Beantwortung der Frage nach der Bedeutung der Lymphe als physiologischem Transportweg für Enzymaktivitäten noch am geeignetsten, leider handelt es sich aber aus verständlichen Gründen um Daten von Patienten, bei denen die Kanulierung des ductus thoracicus therapeutischen Zwecken diente. Es muß daher offenbleiben, ob die für sechs Enzyme (Lactatdehydrogenase, Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase, Aldolase, Alkalische Phosphatase und Saure Phosphatase) angegebenen Lymph/Plasma-Quotienten eventuell von der Grundkrankheit beeinflusst worden waren. Die weitgehende Übereinstimmung unserer Ergebnisse für den Hund mit denen von *Werner* schwächt diese Einschränk-

kung allerdings ab und läßt es zudem berechtigt erscheinen, die hier im Tierexperiment gewonnenen Daten mit der gebotenen Vorsicht auf den Menschen zu übertragen. Nach *Werner* liegen beim Menschen die Plasma/Lymph-Quotienten für Lactatdehydrogenase, Aspartataminotransferase und Alaninaminotransferase zwischen 1,3 und 1,4 für Aldolase bei 0,5.

Die Plasma/Lymph-Quotienten für Albumin und für Globuline werden mit 1,27 bzw. 1,92 angegeben. Gemessen an diesen Zahlen wird also in der Lymphe mehr Enzymaktivität gefunden als durch alleinige Filtration durch die Kapillarwand erklärt werden kann, zumal wenn man berücksichtigt, daß die Molekulargewichte der untersuchten Enzyme eher in der Größenordnung von Globulinen liegen und nicht in der von Albumin. Es muß also zumindest ein Teil der Enzymaktivität im Interstitium direkt aus dem Intrazellulär-raum dorthin gelangt sein.

Aus unseren in der Tabelle 1 mitgeteilten Daten geht zweifelsfrei hervor, daß beim Hund die Enzyme Iditoldehydrogenase, Malatdehydrogenase, Aspartataminotransferase und Creatinkinase in nicht unerheblichem Maße durch die Lymphe in den Intravasalraum transportiert werden, da ihre Plasma/Lymph-Quotienten signifikant niedriger liegen als der für Plasmaproteine. Bei den übrigen Enzymen wäre es vom reinen Zahlenvergleich der Quotienten her möglich, daß sie von ihrem Ursprungsgewebe her zuerst in den Intravasalraum gelangten und von dort erst über die Kapillarmembran in das Interstitium. Berücksichtigt man jedoch die Molekulargewichte und die Tatsache, daß die Filtrationsrate für Makromoleküle mit zunehmender Molekülgröße abnimmt, der Plasma/Lymph-Quotient mit zunehmender Molekülgröße also ansteigt (Literatur bei l.c. (4), (5)), muß auch für diese Enzyme angenommen werden, daß sie zumindest teilweise über die Lymphe erstmals in den Intravasalraum gelangen. Die Molekulargewichte der Enzyme mit einem Quotienten  $> 1,37$  liegen in der Größenordnung zwischen 115 000 (Alaninaminotransferase) und etwa 300 000 (Leucinaminopeptidase). Da die Lymphe des ductus thoracicus ein Gemisch interstitieller Flüssigkeiten aus sämtlichen Organen darstellt, können aus den angegebenen Daten keine weiteren Schlüsse auf das Ursprungsgewebe der mit der Lymphe transportierten Enzyme gezogen werden.

Der Lymphfluß wurde mit durchschnittlich  $35 \mu\text{l/kg} \times \text{min}$  oder täglich  $50,4 \text{ ml/kg}$  ermittelt; diese Zahl ist nahezu identisch mit Angaben in der Literatur (5). Aus dem Lymphfluß und den in der Tabelle 1 aufgeführten Daten läßt sich die Transportleistung der Lymphe berechnen und der allein hierdurch bedingte Austausch von Enzymaktivitäten im extrazellulären Raum. In der Tabelle 3 sind die Ergebnisse dieser Berechnung für den Hund zusammengestellt. Die angegebenen Austauschraten berücksichtigen nicht die Elimination. Es läge nahe aus diesen Raten den täglichen Zustrom von

Tab. 3. Transportleistung der Ductus-thoracicus-Lymphe des Hundes für Zellenzyme und die hierdurch bedingte tägliche Austauschrate der intravasalen Aktivitäten. Das Plasmavolumen wurde mit 45 ml/kg angenommen. Lymphfluß = 50,4 ml/kg  $\times$  d

	Transportleistung (U/kg $\times$ d)	Gesamt-Aktivität intravasal (U/kg)	Austauschrate (d <sup>-1</sup> )
Iditoldehydrogenase	0,171	0,054	3,17
Lactatdehydrogenase	1,673	2,552	0,66
Malatdehydrogenase	4,853	2,929	1,66
Glutamatdehydrogenase	0,116	0,086	1,35
Aspartataminotransferase	0,937	0,518	1,81
Alaninaminotransferase	0,519	0,581	0,89
$\gamma$ -Glutamyltransferase	0,076	0,086	0,88
Creatinkinase	0,514	0,248	2,07
Leucinaminopeptidase	0,469	0,531	0,88
Aldolase	0,262	0,284	0,92

Enzymaktivitäten aus Geweben und damit auch den täglichen Abstrom, also die Eliminationsraten berechnen zu wollen. Derartige Berechnungen würden jedoch voraussetzen, daß für jedes Enzym der „wahre Plasma/Lymph-Quotient“ bekannt ist, der Quotient nämlich, der allein durch den Diffusionskoeffizienten des betreffenden Enzyms für das gesamte Kapillargebiet bestimmt ist. Wir haben oben gezeigt, daß die experimentell ermittelten Plasma/Lymph-Quotienten nicht nur von der Filtrationsrate der Enzyme abhängig sind sondern auch und in wahrscheinlich viel stärkerem Maße von dem physiologischen Nachstrom aktiven Enzymproteins aus dem intrazellulären Raum über das Interstitium in die Lymphe. Erst wenn es gelingt, diese beiden Prozesse voneinander zu trennen und wenn zudem sicher belegt werden kann, daß der physiologische Transport von Zellenzymen in den Intravasalraum ausschließlich über die Lymphe erfolgt, wird es möglich sein, auf diesem Wege Eliminationsraten für Enzyme zu bestimmen. In der folgenden Mitteilung (Friedel et al., in Vorbereitung) werden wir versuchen, die hierbei auftretenden experimentellen Schwierigkeiten aufzuzeigen. Mit den in der Tabelle 3 aufgeführten Daten sollte hier vorläufig lediglich demonstriert werden, daß mit der Lymphe ständig erhebliche Mengen aktiver Zellenzyme in den Intravasalraum gelangen und daß bei allen Versuchen, pathologische Enzymaktivitäten oder Aktivitätsänderungen im Plasma zu erklären, die Lymphe bzw. ihre Transportleistung als mögliche Variable berücksichtigt werden sollte.

Etwas leichter überschaubar sind die Verhältnisse bei der Darmlymphe der Ratte, weil sie aus einem relativ eng umgrenzten Organgebiet stammt und somit auch der Versuch unternommen werden kann, der Frage nach der Herkunft der mit der Lymphe transportierten Enzyme genauer nachzugehen. Die in der Tabelle 2 zusammengestellten Daten beweisen eindeutig, daß Lactatdehydro-

genase, Malatdehydrogenase, Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase, Creatinkinase, Adenylatkinase, Alkalische Phosphatase und Aldolase nicht ausschließlich aus dem Intravasalraum in die Lymphe gelangt sein können; ihre Serum/Lymph-Quotienten sind signifikant kleiner als 1,79, dem Quotienten der Plasma-proteine. Einen Sonderfall stellt die Adenylatkinase dar, die wegen ihres niedrigen Molekulargewichtes von 21 000 nicht mit den Plasmaproteinen verglichen werden kann. Für sie ist der Quotient aber auch signifikant kleiner als 1; damit ist auch für dieses Enzym der Beweis erbracht, daß seine Aktivität in der Lymphe nicht ausschließlich durch Filtration über die Kapillarswand erklärt werden kann. Für die restlichen Enzyme gelten die gleichen Überlegungen, die oben bei der Diskussion der Ergebnisse für den Hund durchgeführt wurden: Bei Berücksichtigung der Molekulargewichte ist es wahrscheinlich, daß auch diese Enzyme nicht ausschließlich primär im Plasmaraum auftauchen.

Wie in der Abbildung 2 dargestellt, besteht offensichtlich ein enger Zusammenhang zwischen dem Molekulargewicht der Enzyme und ihrem Serum/Lymph-Quotienten, wobei allerdings die Adenylatkinase eine deutliche Ausnahme darstellt. Bei der

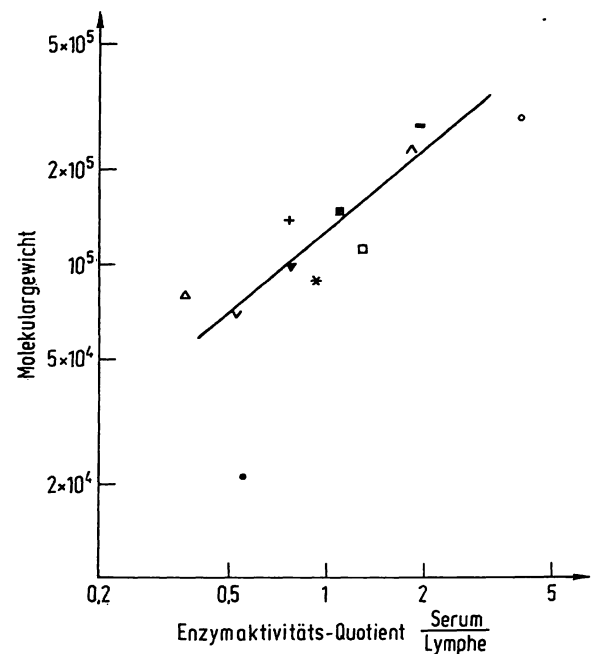


Abb. 2. Beziehung zwischen dem Molekulargewicht (MG) von Enzymen und ihrem Serum/Lymph-Quotienten (Q).  $\ln Q = 1,17 \cdot \ln MG - 13,76$  ( $r = 0,8930$ ) Molekulargewichte nach Barman (15) und Bergmeyer et al. (16). Für die Glutamatdehydrogenase wurde das Molekulargewicht der kleinsten enzymatisch aktiven Untereinheit eingesetzt (17).

Erklärung der Symbole:

- + Lactatdehydrogenase
- ∇ Malatdehydrogenase
- Glutamatdehydrogenase
- \* Aspartataminotransferase
- Alaninaminotransferase
- △ Creatinkinase
- Adenylatkinase
- ▼ Alkalische Phosphatase
- Leucinaminopeptidase
- Aldolase
- △ Pyruvatkinase

Berechnung der Regressionsgeraden wurde dieses Enzym nicht berücksichtigt. Die Adenylatkinase wurde danach mit zu niedriger Aktivität in der Lymphe gefunden (nach der Funktion müßte bei einem Molekulargewicht von 21 000 der Serum/Lymph-Quotient bei 0,11 liegen). Da Substanzen mit einem Molekulargewicht bis zu 10 000 relativ ungehindert durch die Kapillarwand penetrieren können und erst jenseits dieser Grenze bis zu Molekulargewichten von 30 000 bis 40 000 ein progredienter Abfall der Filtrationsraten auftritt (18–20), kann die ermittelte Funktion nicht für Enzyme mit Molekulargewichten kleiner als 40 000 gelten. Unterhalb dieser Grenze wird sich die starke Zunahme der Filtrationsraten bemerkbar machen und damit die Tendenz zur Einstellung eines Serum/Lymph-Quotienten von 1. Zeigt eine Gruppe endogener Substanzen mit abnehmendem Molekulargewicht eine Einstellung des Quotienten von Werten größer als 1, werden die betreffenden Substanzen vornehmlich vom Intravasalraum aus ins Interstitium diffundieren. Erfolgt die Einstellung, wie hier bei den Zellenzymen, ausgehend von Werten kleiner als 1, wird bei der Diffusion vornehmlich der umgekehrte Weg beschritten, die Substanzen sind also primär im Interstitium und gelangen erst von dort aus in den Intravasalraum. Die Tatsache, daß nach der nun für eine ganze Reihe von Zellenzymen ermittelten Abhängigkeit der Quotient 1 bereits bei Molekulargewichten von um 130 000 erreicht wird, liefert einen weiteren Beweis dafür, daß Zellenzyme unter physiologischen Bedingungen zunächst vorwiegend in das Interstitium übertreten und erst sekundär von hier aus durch Transport über die Lymphe und zusätzlich durch Diffusion (kleinere Moleküle) in den Intravasalraum gelangen.

Da die Darmlymphe aus einem relativ eng umgrenzten Organgebiet stammt und die mit ihr transportierten Enzyme sicher nur zu einem geringen Teil aus dem Intravasalraum in das Interstitium gelangten, sollte es möglich sein, durch Vergleich der intra- und extrazellulären Enzymmuster das Ursprungsgewebe dieser Enzyme zu lokalisieren. Schon die Abbildung 1 zeigt, daß für keines der fünf untersuchten Gewebe ein augen-

fälliger Zusammenhang besteht. Noch deutlicher wird dies, wenn die Aktivitätsgradienten über der Zellmembran berechnet werden (Tab. 4).

Aus diesen Zahlen kann eine Zuordnung der physiologischen Lymph-Aktivitäten zu einem der fünf Gewebe nicht erfolgen. Es ergeben sich auch keine Zusammenhänge zwischen den Molekulargewichten der Enzyme oder ihrer intrazellulären Lokalisation und ihren Aktivitätsgradienten.

Zur Erklärung dieser Diskrepanz bieten sich mehrere Alternativen an:

- Die Enzyme könnten beim Übertritt vom intrazellulären in den interstitiellen Raum im Sinne eines „Soforteffektes“ (21) ihre Aktivität ändern.
- Die Enzyme könnten Zellpopulationen entstammen, die ein völlig anderes Enzymmuster aufweisen als das betreffende Organ in seiner Gesamtheit. Derartige Unterschiede können im Organextrakt nicht erfaßt werden. Zu denken wäre hier besonders an gealterte Zellen, die im Zuge der physiologischen „Zellmauserung“ abgebaut werden, wobei enzymatisch aktive Proteine in den extrazellulären Raum gelangen könnten. So ist z. B. von Blutplättchen bekannt, daß sich ihr Enzymmuster im Verlaufe ihrer Alterung in vivo und in vitro ändert (22, 23).
- Die Enzyme könnten unmittelbar nach ihrem Austritt oder ihrer Freisetzung beim Zellumsatz mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten ihrem endgültigen Abbau zugeführt werden, noch bevor sie in Lymphgefäße eintreten.

Ähnlich wie für den Hund geschehen, könnten aus dem Lymphfluß und aus den Aktivitäten in der Lymphe die Transportleistung und die Umsatz- oder Austauschraten berechnet werden. Da sich die Untersuchungen jedoch auf die Darmlymphe beschränken, wird hier darauf verzichtet. Schon eine Überschlagerrechnung zeigt, daß allein die Darmlymphe bei einem Fluß von etwa 18 ml täglich (Körpergewicht 180 bis 250 g) dem Intravasalraum erhebliche Mengen aktiver Zellenzyme zuführt.

Tab. 4. Aktivitätsgradienten zwischen intrazellulärem Raum und Lymphe. Die Aktivität in der Darmlymphe wurde = 1 gesetzt

	Mesenterial-Lymphknoten	Duodenum Mucosa	Muscularis	Ileum Mucosa	Muscularis
Iditoldehydrogenase	37	20	41	41	45
Lactatdehydrogenase	530	1200	480	490	440
Malatdehydrogenase	1000	2800	400	840	720
Glutamatdehydrogenase	950	2600	2200	3000	2800
Aspartataminotransferase	250	330	260	170	220
Alaninaminotransferase	150	1200	250	480	240
Pyruvatkinase	13	100	140	100	140
Creatinkinase	44	65	65	51	105
Adenylatkinase	160	300	140	150	180
Alkalische Phosphatase	8	710	130	29	38
Leucinaminopeptidase	170	150	83	200	130
Aldolase	190	110	140	610	260



### Bedeutung der Lymphe für die Enzymdiagnostik unter physiologischen Bedingungen

In der vorangegangenen Mitteilung (1) haben wir diskutiert, daß akute Änderungen des Lymphflusses zu Änderungen des Enzymmusters im Blutplasma führen müssen. Als Beispiel hatten wir die Körperarbeit angeführt.

Nach Nahrungsaufnahme nimmt der Lymphfluß zu, wobei die Steigerungsrate von der Art der zugeführten Nahrung abhängig ist (ausführliche Literaturübersicht bei (5)). Eine ausgeprägte langanhaltende Zunahme des Lymphflusses bewirken z. B. Fette; Zufuhr von Proteinen und Kohlenhydraten hat praktisch keinen Effekt, während Flüssigkeiten den Lymphfluß deutlich und kurzdauernd steigern. Der größte Teil derartiger Untersuchungen wurde an Ratten vorgenommen. Wie weit die Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind, ist wegen der Unterschiede in der Verdauungsphysiologie fraglich. *Breuer & Kieser* (24) berichteten kürzlich über den Einfluß des Fütterns auf Enzymaktivitäten im Serum der Ratte. Gefütterte Tiere hatten signifikant höhere Alaninaminotransferase- und Alkalische Phosphatase-Aktivitäten als fastende, die Aspartataminotransferase-Aktivitäten beider Kollektive unterschieden sich nicht. Nach *Statland et al.* (25) ist beim Menschen nach Nahrungsaufnahme die Alkalische Phosphatase im Serum signifikant erhöht, die Lactatdehydrogenase-Aktivität leicht erniedrigt; Aspartataminotransferase und Alaninaminotransferase waren nicht signifikant verändert. Es kann lediglich vermutet werden, daß bei beiden Untersuchungen die Aktivitätsänderungen auf Änderungen des Lymphflusses beruhten. Einen sicheren Beweis können jedoch nur gezielte Untersuchungen erbringen, bei denen vor allem nach der Art der zugeführten Nahrung zu differenzieren wäre. Der sicher nur geringe Effekt beim Menschen läßt es nicht gerechtfertigt erscheinen, bei Blutentnahmen für Enzymaktivitäts-Bestimmungen auf Nahrungskarenz der Patienten zu bestehen, zumal ohnehin Getränke von den Betroffenen nicht als „Nahrung“ betrachtet werden. Bei tierexperimentellen Untersuchungen sollte hingegen in Betracht gezogen werden, daß bei der Resorption von Nahrungsbestandteilen aus dem Darmlumen der Lymphfluß steigt und dadurch die Höhe von Enzymaktivitäten im Serum beeinflusst werden kann.

### Bedeutung der Lymphe für die Enzymdiagnostik unter pathologischen Bedingungen

Wie oben gezeigt wurde, treten Enzyme unter physiologischen Bedingungen vom intrazellulären Raum vornehmlich zuerst ins Interstitium über und gelangen dann auf dem Lymphwege in den Intravasalraum. Falls nach einem pathologischen Enzymaustritt die weitere Verteilung des ausgetretenen Enzyms ebenso verläuft, wird die Enzymdiagnostik auch bei kleineren Organschäden immer dann Erfolg haben, wenn

- a) innerhalb des Organs die Permeabilität der Kapillarmwand so groß ist, daß auch größere Moleküle sie penetrieren können (Leber),
- b) der Abstrom der Lymphe aus dem Organ durch das Krankheitsgeschehen nicht gestört ist (Herz, Leber) oder
- c) der Intravasalraum zugleich interstitieller Raum des Organs ist (Blutzelle).

Ist hingegen die Kapillarpermeabilität gering und ist zudem der Abstrom von Lymphe behindert oder stagniert der Lymphfluß wegen fehlender Aktivität des Organs, kann erst bei größeren Schädigungen mit deutlichen Aktivitätsanstiegen im Serum gerechnet werden. Besonders eindrucksvoll werden diese Regeln durch einen Vergleich der Creatinkinase-Aktivitäten im Serum nach Herzinfarkt und nach Muskelläsionen bestätigt. Beim Herzinfarkt führen selbst kleinste Nekrosen zu starken Anstiegen der Creatinkinase-Aktivität, da der Lymphstrom infolge einer fortdauernden Muskelaktivität nicht beeinträchtigt ist und der Weg bis zum Eintritt der Lymphe in den Intravasalraum relativ kurz ist. Hingegen sind selbst ausgedehnte Läsionen der peripheren Muskulatur mit vergleichsweise geringen Anstiegen der Creatinkinase-Aktivität verbunden. Hier macht sich bemerkbar, daß die Kapillarpermeabilität in der peripheren Muskulatur extrem niedrig ist und der Lymphstrom wegen der reflektorischen Ruhigstellung des geschädigten Muskels stagniert. Aus dem intrazellulären Raum ausgetretene Enzyme stauen sich im Interstitium an und gelangen erst dann in das Plasma, wenn der Konzentrationsgradient über der Kapillarmembran extreme Werte annimmt. Dabei werden Enzyme mit kleinerem Molekulargewicht schneller diffundieren als solche mit großem. Bei dieser Überlegung drängt sich die Frage auf, ob unsere Vorstellungen zum Mechanismus des Enzymaustritts, besonders zur Abhängigkeit zwischen Austrittsrate und Molekulargewicht, eventuell einer Korrektur bedürfen, da schon allein die extrazelluläre Verteilung von Enzymen mit niedrigem Molekulargewicht rascher erfolgt und sie damit eher in den Plasmaraum gelangen als gleichzeitig ausgetretene Enzyme mit höherem Molekulargewicht.

Über den Einfluß von Pharmaka auf Fluß und Zusammensetzung der Lymphe existiert eine umfangreiche Literatur, hierzu sei auf die Übersicht von *Vogel* (26) verwiesen. Da besonders nach Applikation gefäßaktiver Substanzen deutliche Effekte auf den Lymphfluß auftreten, muß nach den hier berichteten Ergebnissen vermutet werden, daß bei der Therapie mit sogenannten lymphagogen Substanzen zumindest vorübergehend das Enzymmuster im Plasma verändert wird, ohne daß ein pathologisches Ereignis dafür verantwortlich zu machen wäre. Alkoholische Getränke, besonders Bier, steigern den Lymphfluß erheblich (27). Angesichts derartiger Befunde stellt sich die Frage, ob die nach alkoholischen Exzessen gelegentlich zu beobachtenden Anstiege von Enzymaktivitäten im Plasma (28) nicht

wenigstens teilweise auf einem verstärkten Einstrom interstitieller Enzymaktivitäten in den Intravasalraum

beruhen und damit nicht in jedem Falle Zeichen einer toxischen Zellschädigung sein müssen.

## Literatur

1. Friedel, R., Mattenheimer, H., Trautschold, I. & Forster, G. (1976), *diese Z.* 14, 109–117.
2. Friedel, R. & Mattenheimer, H. (1970). *Clin. Chim. Acta* 30, 37–46.
3. Mattenheimer, H. (1970). *Micromethods for the Clinical and Biochemical Laboratory*, Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor.
4. Rusznyak, I., Földi, M. & Szabo, G. (1969). *Lymphologie*, Fischer, Stuttgart.
5. Yoffey, J. M. & Courtice, F. C. (1970). *Lymphatics, Lymph and the Lymphomyeloid Complex*, Academic Press, London/New York.
6. Lewis, G. P. (1969). *J. Physiol.* 205, 619–634.
7. Jasani, M. K. & Lewis, G. P. (1971). *J. Physiol.* 219, 525 bis 554.
8. Malberg, P. (1972). *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 30, 153 bis 158.
9. Malberg, P. (1972). *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 30, 405 bis 409.
10. Szabo, G., Anda, E. & Vándor, E. (1972). *Experientia* 28, 1429–1430.
11. Szabo, G. & Magyar, Z. (1973). *Experientia* 29, 533–535.
12. Szabo, G., Vándor, E. & Anda, E. (1973). *Res. Exp. Med.* 161, 39–48.
13. Spiekermann, P. G., Nordbeck, H., Knoll, D., Kohl, F.-V., Saka, K. & Bretschneider, H.-J. (1974). *Deut. Med. Wochenschr.* 99, 1143–1144.
14. Werner, B. (1966). *Acta Chir. Scand.* 132, 63–76.
15. Barman, T. E. (1969). *Enzyme Handbook*, Springer, Berlin/Heidelberg/New York.
16. Bergmeyer, H. U., Gawehn, K. & Grassl, M. (1970) in *Methoden der enzymatischen Analyse* (Bergmeyer, H. U. ed.), 2. Auflage, S. 388. Verlag Chemie, Weinheim.
17. Sund, H. & Burchard, W. (1968). *Eur. J. Biochem.* 6, 202 bis 206.
18. Renkin, E. M. (1968) in *Lymph and the Lymphatic System* (Mayerson, H. S. ed.), p. 76, Thomas Publishers, Springfield.
19. Grotte, G. (1956). *Acta Chir. Scand. Suppl.* 211, 1–84.
20. Mayerson, H. S., Patterson, R. M., McKee, A., Le Brie, S. J. & Mayerson, P. (1962). *Amer. J. Physiol.* 203, 98–106.
21. Bär, U. & Ohlendorf, S. (1970). *Klin. Wochenschr.* 48, 776–780.
22. Karparkin, S. (1970). *Brit. J. Haem.* 19, 135–143.
23. Petschow, D., Friedel, R. & Trautschold, I. (1974). *Blut* 29, 297–308.
24. Breuer, J. & Kieser, H. (1975) *diese Z.* 13, 401–405.
25. Statland, B. E., Winkel, P. & Bokelund, H. (1973). *Clin. Chem.* 19, 1380–1383.
26. Vogel, G. (1972). *Handbuch der Allgemeinen Pathologie*, Bd. 3, Teil 6, (Altmann, H. W. ed.), S. 363, Springer, Berlin/Heidelberg/New York.
27. Vogel, G., Lehmann, G., Meyering, E. & Wendt, B. (1966). *Arzneimittel-Forsch.* 16, 673–677.
28. Brohult, J., Carlson, L. A. & Reichard, H. (1966). *Scand. J. Clin. Lab. Invest., Suppl.* 92, 82–83.

Priv.-Doz. Dr. R. Friedel  
Inst. f. Klin. Biochemie  
u. Physiol. Chemie der MHH  
Karl-Wiechert-Allee 9  
3000 Hannover 61